



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82198

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 31/06 (2006.01)

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 215/36 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 521/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ХІНОЛІНОВІ ПОХІДНІ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ЯК МІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ІНГІБІТОРІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

2

(21) a200501778

(22) 18.07.2003

(24) 25.03.2008

(86) PCT/EP03/50322, 18.07.2003

(31) 60/398,711

(32) 25.07.2002

(33) US

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) ВАН ГЕСТЕЛЬ ЙОЗЕФ ФРАНС ЕЛІЗАБЕТА,
ЖИЛЬМОН ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ЖОРЖ, ВЕНЕ МАРК
ГАСТОН, ПУАНЬЄ ХЕРВ ЖАН ЖОЗЕФ, ДЕКРАН
ЛОРЕНС ФРАНСУАЗ БЕРНАДЕТТ, ВЕРНЬЄ
ДАНІЕЛЬ Ф.Ж., ОДДС ФРАНК КРІСТОФЕР

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) US 4629493, 16.12.1986

WO 03/011832, 13.02.2003

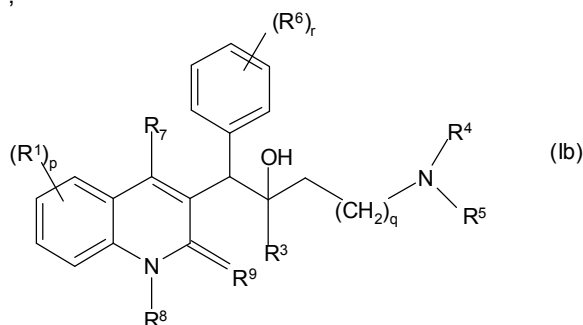
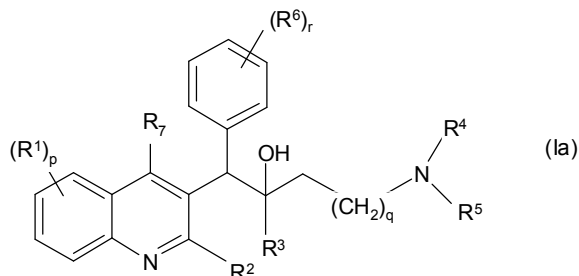
EA 3933 B1, 30.10.2003

GB 1207771, 07.10.1970

WO 00/34265, 15.06.2000

US 5965572, 12.10.1999

WO 99/37635, 29.07.1999

(57) 1. Сполука загальної Формули (Ia) або
загальної Формули (Ib)її фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні
або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні
форми, таутомерні форми та N-оксидні форми, де:R¹ позначає гідроген, галоїд, галоїдалкіл,
ціаногрупу, гідроксильну групу, Ar, Het, алкіл,
алкоксигрупу, алкілтіогрупу, алкоксіалкіл,
алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді-(Ar)-алкіл,

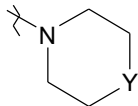
(13) C2

(11) 82198

(19) UA

p позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, 3 або 4,

R^2 позначає гідроген, гідроксильну групу, тіогрупу, алкоксигрупу, алкоксіалкоксигрупу, алкілтіогрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу або



радикал формули

у якій Y позначає CH_2 , O , S , NH або N -алкіл,

R^3 позначає алкіл, Ar , Ar -алкіл, Het або Het -алкіл,

q позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, 3 або 4,

R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген, алкіл або бензил, або

R^4 та R^5 разом з N , до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що складається з піролідинілу, 2 H -піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піперидинілу, піридинілу, піперазинілу, імідазолідинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщеного алкілом, галоїдом, галоїдалкілом, гідроксильною групою, алкоксигрупою, аміногрупою, моно- або діалкіламіногрупою, алкілтіогрупою, алкоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом,

R^6 позначає гідроген, галоїд, галоїдалкіл, гідроксильну групу, Ar , алкіл, алкоксигрупу, алкілтіогрупу, алкоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar -алкіл або ді- (Ar) -алкіл, або

два віцинальні радикали R^6 можуть разом утворювати бівалентний радикал формули $=C-C=C-$,

r позначає ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і

R^7 позначає гідроген, алкіл, Ar або Het ,

R^8 позначає гідроген або алкіл,

R^9 позначає оксогрупу, або

R^8 та R^9 разом утворюють радикал $=N-CH=CH-$, де

алкіл позначає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, приєднаний до лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, який містить від 1 до 6 атомів карбону, причому кожний атом карбону може бути необов'язково заміщений галоїдом, гідроксильною групою, алкоксигрупою або оксогрупою,

Ar позначає гомоцикл, вибраний з групи, що складається з фенілу, нафтілу, аценафтілу, тетрагідронафтілу, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, причому кожний замісник є незалежно вибраним з групи, що складається з гідроксильної групи, галоїду,

ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілу, галоїдалкілу, алкоксигрупи, галоїдалкоксигрупи, карбоксилу, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- або діалкіламінокарбонілу,

Het позначає моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з N -феноксипіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу, причому кожний моноциклічний та біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщеним на атомі карбону 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоїду, гідроксильної групи, алкілу або алкоксигрупи,

галоїд позначає замісник, вибраний з групи, що складається з флюору, хлору, броду та йоду, і

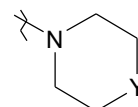
галоїдалкіл позначає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, де один або більше атомів карбону є заміщеними одним або кількома атомами галоїду.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:

R^1 позначає гідроген, галоїд, ціаногрупу, Ar , Het , алкіл та алкоксигрупу;

p позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, 3 або 4;

R^2 позначає гідроген, гідроксильну групу, алкоксигрупу, алкоксіалкоксигрупу, алкілтіогрупу



або радикал формули

де Y позначає O ;

R^3 позначає алкіл, Ar , Ar -алкіл або Het ;

q позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, або 3;

R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген, алкіл або бензил; або

R^4 та R^5 разом з N , до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що складається з піролідинілу, імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу, піразинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщений алкілом та піримідинілом;

R^6 позначає гідроген, галоїд або алкіл; або

два віцинальні радикали R^6 можуть разом утворювати бівалентний радикал формули $=C-C=C-$;

r позначає ціле число, яке дорівнює 1; та

R^7 позначає гідроген;

R^8 позначає гідроген або алкіл;

R^9 позначає оксогрупу; або
 R^8 та R^9 разом утворюють радикал $=N-CH=CH-$, де алкіл позначає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, приєднаний до лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, який містить від 1 до 6 атомів карбону; причому кожний атом карбону може бути необов'язково заміщеним галоїдом або гідроксильною групою;

Ar позначає гомоцикл, вибраний з групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, причому кожний замісник незалежно вибраний з групи, що складається з галоїду, галоїдалкілу, ціаногрупи, алкоксигрупи та морфолінілу;

Het позначає моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; де кожний моноциклічний та біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщеним на атомі карбону 1, 2 або 3 алкільними замісниками; i

галоїд позначає замісник, вибраний з групи, що складається з атому фтору, хлору та бромю.

3. Сполука за пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що R^6 позначає гідроген, алкіл або галоїд.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що R^6 позначає гідроген.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^1 позначає гідроген, галоїд, Ar, алкіл або алкоксигрупу.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R^1 позначає галоїд.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що r дорівнює 1.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^2 позначає гідроген, алкоксигрупу або алкілтіогрупу.

9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R^2 позначає алкілоксигрупу.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^3 позначає нафтил, феніл або тієніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що R^3 позначає нафтил або феніл.

12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що R^3 позначає нафтил.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що R^3 позначає Ar-алкіл.

14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що q дорівнює 3.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що q дорівнює 0, 1 або 2.

16. Сполука за п. 15, яка **відрізняється** тим, що q дорівнює 1.

17. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген або алкіл.

18. Сполука за п. 17, яка **відрізняється** тим, що R^4 та R^5 кожний незалежно позначає метил.

19. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^7 позначає гідроген або метил.

20. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що r дорівнює 0, 1 або 2.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що, незалежно один від одного, R^1 позначає гідроген, галоїд, Ar, алкіл або алкоксигрупу, r дорівнює 1, R^2 позначає гідроген, алкоксигрупу або алкілтіогрупу, R^3 позначає нафтил, феніл або тієніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоїду та галоїдалкілу, q дорівнює 0, 1, 2 або 3, R^4 та R^5 кожний незалежно позначає гідроген або алкіл, або R^4 та R^5 разом з N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу та тіоморфолінілу, R^6 позначає гідроген, алкіл або галоїд, r дорівнює 0 або 1, та R^7 позначає гідроген.

22. Сполука за п. 21, яка **відрізняється** тим, що, незалежно один від одного, R^1 позначає атом бромю, R^2 позначає алкоксигрупу, R^3 позначає нафтил або феніл, q дорівнює 1, R^4 та R^5 кожний незалежно позначає гідроген, метил або етил, та R^6 позначає гідроген.

23. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що алкіл позначає лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону.

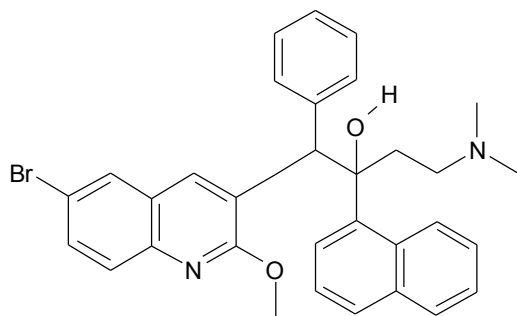
24. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, яка **відрізняється** тим, що сполука є сполукою формули (Ia).

25. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є:

1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-2-(3,5-дифлюорфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олом,
 1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олом,
 1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-2-(2,5-дифлюорфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олом,
 1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-2-(2,3-дифлюорфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олом,
 1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(2-флюорфеніл)-1-фенілбутан-2-олом,
 1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-п-толілбутан-2-олом,
 1-(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-4-метиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олом та

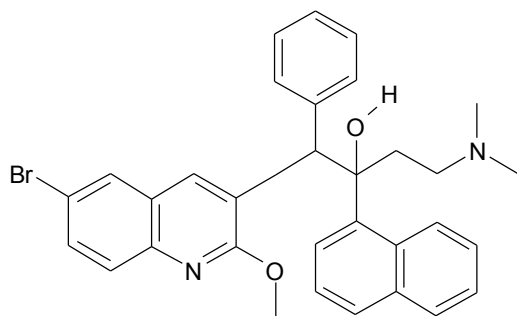
1-(6-бром-2-метоксигінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(3-флюорфеніл)-1-фенілбутан-2-ол, її фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми та N-оксидні форми.

26. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є сполукою формули (Ia), яка може бути представлена формулою



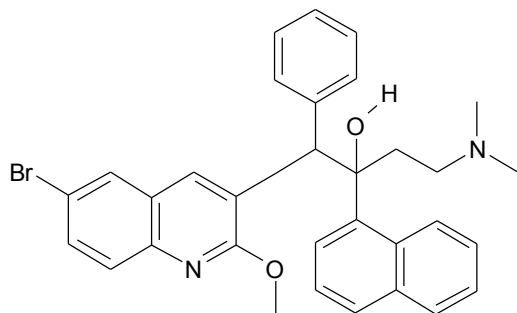
або її фармацевтично прийнятна кислотнo-адитивна або основно-адитивна сіль, стереохімічно ізомерна форма або N-оксидна форма.

27. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є сполукою формули (Ia), яка може бути представлена формулою



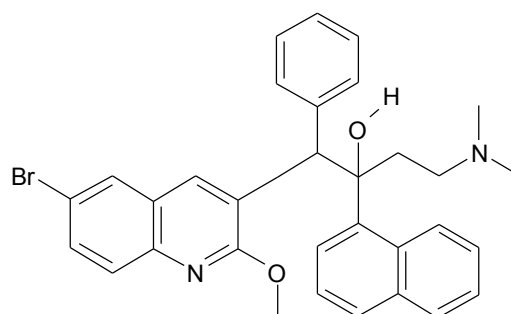
або її фармацевтично прийнятна кислотнo-адитивна або основно-адитивна сіль.

28. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є сполукою формули (Ia), яка може бути представлена формулою



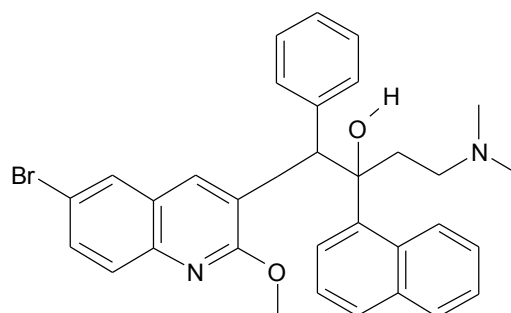
або її фармацевтично прийнятна кислотнo-адитивна сіль.

29. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є сполукою формули (Ia), яка може бути представлена формулою



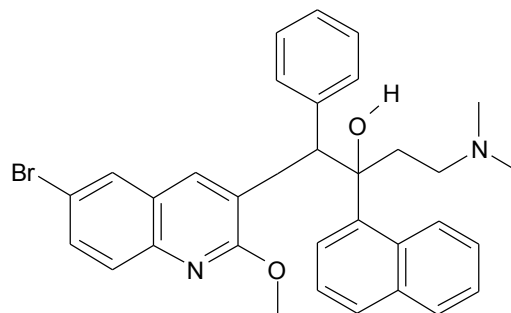
або її стереохімічно ізомерна форма.

30. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є сполукою формули (Ia), яка може бути представлена формулою



або її N-оксидна форма.

31. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є сполукою формули (Ia), яка може бути представлена формулою



32. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона є діастереоізомером А з температурою плавлення 210 °С, його фармацевтично прийнятною кислотнo-адитивною або основно-адитивною сіллю або стереохімічно ізомерною формою.

33. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона є діастереоізомером А з найвищим чисельним значенням pIC₅₀ у M.smegmatis аналізі відносно іншого діастереоізомеру В даної формули або його фармацевтично прийнятною кислотнo-адитивною або основно-адитивною сіллю або стереохімічно ізомерною формою.

34. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона є сумішшю (1R, 2S) та (1S, 2R) енантіомерів 1-(6-бром-2-метоксигінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафтален-1-іл-1-фенілбутан-2-олу.

35. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона є енантіомерною формою з

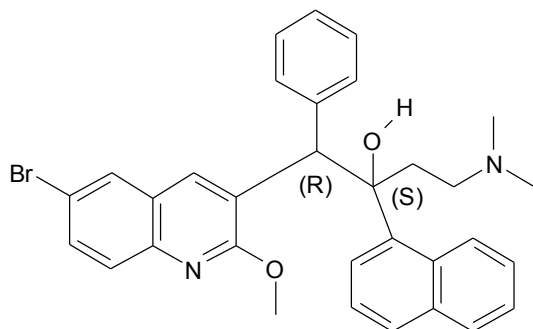
найнижчим чисельним значенням MIC у *M. tuberculosis* аналізі відносно іншої енантіомерної форми даної формули або її фармацевтично прийнятною кислотно-адитивною або основно-адитивною сіллю.

36. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона є енантіомерною формою з найнижчим чисельним значенням MIC у *M. tuberculosis* аналізі відносно іншої енантіомерної форми даної формули.

37. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона є енантіомерною формою з найвищим чисельним значенням plC_{50} у *M. smegmatis* аналізі відносно іншої енантіомерної форми даної формули або її фармацевтично прийнятною кислотно-адитивною або основно-адитивною сіллю.

38. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона є енантіомерною формою з найвищим чисельним значенням plC_{50} у *M. smegmatis* аналізі відносно іншої енантіомерної форми даної формули.

39. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є сполукою формули (Ia), яка може бути представлена формулою



40. Сполука за будь-яким з пп. 1-39 для застосування як лікарський засіб.

41. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-39.

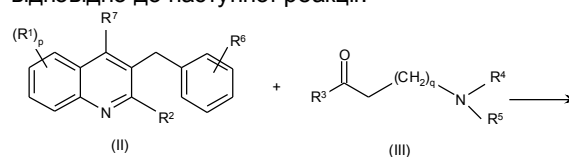
42. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або фармацевтичної композиції за п. 41

для виробництва лікарського засобу для лікування мікобактеріальних захворювань.

43. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або фармацевтичної композиції за п. 41 для лікування мікобактеріальних захворювань.

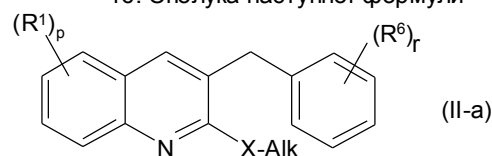
44. Спосіб лікування пацієнта, який страждає на мікобактеріальну хворобу або має ризик її виникнення, в якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або фармацевтичної композиції за п. 41.

45. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (II) піддають реакції зі сполукою формули (III) відповідно до наступної реакції:



де R^1 , p , R^2 , R^3 , q , R^4 , R^5 , R^6 та R^7 визначені у Формулі (Ia).

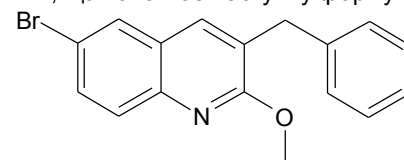
46. Сполука наступної формули



де R^1 , R^6 , p та g визначені у Формулі (Ia), та де X є S або O та Alk є алкільною групою, визначеною у п. 1.

47. Сполука за п. 46, яка **відрізняється** тим, що X є O.

48. Сполука за п. 47, яка **відрізняється** тим, що вона має наступну формулу



Даний винахід стосується нових заміщених хінолінових похідних, придатних для лікування мікобактеріальних захворювань, особливо, захворювань, спричинених патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* та *M. marinum*.

Mycobacterium tuberculosis є збудником туберкульозу (ТБ), серйозної та потенційно смертельної інфекції, поширеної в усьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, більш ніж 8 мільйонів людей інфікуються ТБ кожного року і 2 мільйони людей вмирають від туберкульозу щорічно. За останні десять років захворюваність на ТБ зросла на 20% в усьому світі, причому найбільше потерпають найбільш

країни. Якщо ці тенденції зберігатимуться, то захворюваність на ТБ зросте на 41% у наступні двадцять років. Через п'ятдесят років після винайдення ефективної хіміотерапії, ТБ залишається найголовнішою, після СНІД, причиною смертності дорослих людей у світі. Епідемія ТБ ускладнюється появою зростаючої кількості штамів з множинною лікарською резистентністю, та смертельний симбіоз з ВІЛ. У ВІЛ-позитивних осіб, інфікованих ТБ, імовірність розвитку активного ТБ у 30 разів вище, ніж у ВІЛ-негативних, і ТБ є причиною смерті кожної третьої людини з ВІЛ/СНІД у світі.

Всі існуючі підходи до лікування туберкульозу включають використання комбінацій численних

агентів. Наприклад, схема, рекомендована Міністерством охорони здоров'я, освіти та соціального забезпечення США, є комбінацією ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду протягом двох місяців, з насипним застосуванням самих лише ізоніазиду та рифампіцину протягом ще чотирьох місяців. Приймання цих лікарських засобів триває протягом ще семі місяців для пацієнтів, інфікованих ВІЛ. Для пацієнтів, інфікованих штамами *M. tuberculosis* з множинною лікарською резистентністю, до комбінованої терапії додають такі агенти, як етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, ципрофлоксацин та офлоксацин. Не існує єдиного агента, що був би ефективним у клінічному лікуванні туберкульозу, ані комбінації агентів, яка забезпечувала б можливість курсу лікування тривалістю менш ніж шість місяців.

В медицині існує велика потреба у нових лікарських засобах, що дозволили б удосконалити сучасні методи лікування шляхом створення схем лікування, які сприяють їхньому дотриманню пацієнтами та установами, що надають медичні послуги. Кращим способом досягти цього є коротші схеми лікування та схеми, які, потребують меншого нагляду. Більша частина корисного ефекту від лікування виявляється протягом перших 2 місяців, під час інтенсивної, або бактерицидної, фази, коли вводять разом чотири лікарські засоби; бактеріальне навантаження різко зменшується і пацієнти стають неінфекційними. Фаза продовження, або стерилізації, довжиною від 4 до 6 місяців, потрібна для знищення бацил, що вижили, та зменшення ризику рецидиву. Дуже корисним був би сильнодіючий стерилізуючий лікарський засіб, який скорочує курс лікування до 2 місяців чи менше. Потрібні також лікарські засоби, які сприяють дотриманню схеми лікування завдяки потребі в менш інтенсивному догляді. Очевидно, найбільш корисною була б сполука, яка зменшує як загальну тривалість лікування, так і частоту введення лікарського засобу.

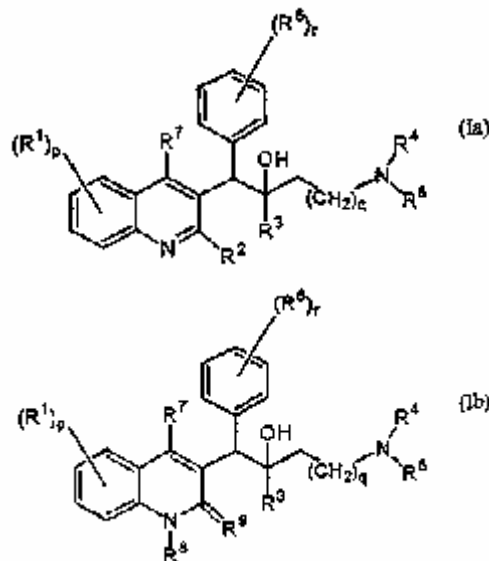
Епідемія ТБ ускладнюється зростаючим поширенням штамів з множинною лікарською стійкістю, або МЛС-ТБ. Вважається, що на МЛС-ТБ приходить ся до чотирьох процентів всіх випадків хвороби у світі, резистентних до найбільш ефективних засобів з чотирипрепаратного стандарту - ізоніазиду та рифампіцину. МЛС-ТБ має летальний кінець при відсутності лікування і не може бути в достатньому ступені вилікований протягом стандартного курсу терапії, так що курс лікування потребує до 2 років застосування ліків "другої лінії". Ці лікарські засоби є часто токсичними, дорогими та малоефективними. При відсутності ефективної терапії, інфекційні пацієнти з МЛС-ТБ продовжують поширювати хворобу, спричинюючи нові випадки інфекції штамами МЛС-ТБ. В медицині існує велика потреба в новому лікарському засобі з новим механізмом дії, який, вірогідно, демонструє активність проти МЛС-штамів.

Метою даного винаходу є створення, нових сполук, зокрема, заміщених хінолінових похідних,

які мають здатність інгібувати ріст мікобактерій і тому є придатними для лікування мікобактеріальних захворювань, особливо, захворювань, спричинених патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* та *M. marinum*.

Заміщені хіноліни були вже розкриті у патенті США №5965572 для лікування антибіотик-резистентних інфекцій та у WO 00/34265 для інгібування росту бактеріальних мікроорганізмів. Жодна з цих публікацій не розкриває заміщених хінолінових похідних у відповідності до даного винаходу.

Даний винахід стосується нових заміщених хінолінових похідних формули (Ia) чи формули (Ib)



їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи, їхніх стереохімічно ізомерних форм, їхніх таутомерних форм та їхніх N-оксидних форм, у яких:

R^1 позначає гідроген, галоїд, галоїдалкіл, ціаногрупу, гідроксильну групу, Ar, Het, алкіл, алкоксигрупу, алкілтіогрупу, алкоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл чи ді-(Ar)-алкіл;

r позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, 3 чи 4;

R^2 позначає гідроген, гідроксильну групу, тіогрупу, алкоксигрупу, алкоксіалкоксигрупу, алкілтіогрупу, моно- чи ді(алкіл)аміногрупу або



радикал формули Y-N-R^3 , де Y позначає CH_2 , O, S, NH чи N-алкіл;

R^3 позначає алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het чи Het-алкіл;

q позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, 3 чи 4;

R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген, алкіл чи бензил; або

R^4 та R^5 разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що складається з піролідінілу, 2H-піролілу, 2-піролінілу, 3-піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піперидінілу,

піридинілу, піперазинілу, імідазолідинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково, заміщеного алкілом, галоїдом, галоїдалкілом, гідроксильною групою, алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи діалкіламіногрупою, алкілтіогрупою, алкоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом;

R^6 позначає гідроген, галоїд, галоїдалкіл, гідроксильну групу, Ag, алкіл, алкоксигрупу, алкілтіогрупу, алкоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл чи ді-(Ar)-алкіл; або два віцинальні радикали R^6 можуть разом утворювати бівалентний радикал формули $=C-C=C-C-$;

g позначає ціле число, яке дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 чи 5; i

R^7 позначає гідроген, алкіл, Ar чи Het;

R^8 позначає гідроген чи алкіл;

R^9 позначає оксогрупу; або

R^8 та R^9 разом утворюють радикал $=N-CH=CH-$

Алкіл позначає лінійний чи розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону; або позначає циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону; або позначає циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, приєднаний до лінійного чи розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, який містить від 1 до 6 атомів карбону; причому кожний атом карбону може бути необов'язково заміщений галоїдом, гідроксильною групою, алкоксигрупою чи оксогрупою;

Ag позначає гомоцикл, вибраний з групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 чи 3 замісниками, причому кожний замісник незалежно вибраний з групи, що складається з гідроксильної групи, галоїду, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- чи діалкіламіногрупи, алкілу, галоїдалкілу, алкоксигрупи, галоїдалкоксигрупи, карбоксилу, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- чи діалкіламінокарбонілу;

Het позначає моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу чи бензо[1,3]діоксолілу; причому кожний моноциклічний та біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщеним на атомі карбону 1, 2 чи 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоїду, гідроксильної групи, алкілу чи алкоксигрупи;

галоїд позначає замісник, вибраний з групи, що складається з флюору, хлору, броду та йоду, i

галоїдалкіл позначає лінійний чи розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить

від 1 до 6 атомів карбону, чи циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, де один чи більше атомів карбону є заміщеними одним чи кількома атомами галоїду.

Сполуки формули (Ia) та (Ib) є спорідненими, тобто, наприклад, сполука формули (Ib), у якій R^9 позначає оксогрупу, є таутомерним еквівалентом сполуки формули (Ia), у якій R^2 позначає гідроксильну групу (кет-енольний таутомеризм).

В рамках цієї заявки, алкіл позначає лінійний чи розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, приєднаний до лінійного чи розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, який містить від 1 до 6 атомів карбону; причому кожний атом карбону може бути необов'язково заміщений галоїдом, гідроксильною групою, алкоксигрупою чи оксогрупою. Краще, алкіл позначає метил, етил чи циклогексил метил.

В рамках цієї заявки, Ag позначає гомоцикл, вибраний з групи, що складається з фенілу, нафтилу, аценафтилу, тетрагідронафтилу, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 чи 3 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з групи, що складається з гідроксильної групи, галоїду, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- чи діалкіламіногрупи, алкілу, галоїдалкілу, алкоксигрупи, галоїдалкоксигрупи, карбоксилу, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- чи діалкіламінокарбонілу. Краще, Ag позначає нафтил чи феніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1 чи 2 галоїдними замісниками.

В рамках цієї заявки, Het позначає моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу чи бензо[1,3]діоксолілу; причому кожний моноциклічний та біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщеним на атомі карбону 1, 2 чи 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоїду, гідроксильної групи, алкілу чи алкоксигрупи. Краще, Het позначає тієніл.

В рамках цієї заявки, галоїд позначає замісник, вибраний з групи, що складається з флюору, хлору, броду та йоду, а галоїдалкіл позначає лінійний чи розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, причому один чи більше атомів карбону є заміщеними одним чи кількома атомами

галоїду. Краще, галоїд є бромом, флюором чи хлором і, краще, галоїдалкіл є трифлюорметилом.

Краще, винахід стосується сполуки формули (Ia) та (Ib), у якій:

R^1 позначає гідроген, галоїд, ціаногрупу, Ar, Het, алкіл та алкоксигрупу;

p позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, 3 чи 4;

R^2 позначає гідроген, гідроксильну групу, алкоксигрупу, алкоксіалкоксигрупу, алкілтіогрупу



чи радикал формули , де Y позначає O;

R^3 позначає алкіл, Ar, Ar-алкіл чи Het;

q позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2, чи 3;

R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген, алкіл чи бензил; або

R^4 та R^5 разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що складається з піролідинілу, імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу, піразинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщеного алкілом та піримідинілом;

R^6 позначає гідроген, галоїд чи алкіл; або

два віцинальні радикали R^6 можуть разом утворювати бівалентний радикал формули $=C-C=C-$;

r позначає ціле число, яке дорівнює 1; і

R^7 позначає гідроген;

R^8 позначає гідроген чи алкіл;

R^9 позначає оксогрупу; або

R^8 та R^9 разом утворюють радикал $=N-CH=CH-$.

Алкіл позначає лінійний чи розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів карбону; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів карбону, приєднаний до лінійного чи розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, який містить від 1 до 6 атомів карбону; причому кожний атом карбону може бути необов'язково заміщений галоїдом чи гідроксильною групою;

Ar позначає гомоцикл, вибраний з групи, що складається з фенілу, нафтілу, аценафтілу, тетрагідронафтілу, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 чи 3 замісниками, причому кожний замісник, незалежно, вибраний з групи, що складається з галоїду, галоїдалкілу, ціаногрупи, алкоксигрупи та морфолінілу;

Het позначає моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з N-феноксипіперидинілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що складається з бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу чи бензо[1,3]діоксолілу; де кожний моноциклічний та біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщеним на атомі карбону 1, 2 чи 3 алкільними замісниками; і

галоїд позначає замісник, вибраний з групи, що складається з флюору, хлору та броду.

Для сполук будь-якої з формул (Ia) та (Ib), краще, R^1 позначає гідроген, галоїд. Ar, алкіл чи алкоксигрупу. Ще краще, R^1 позначає галоїд. Найкраще, R^1 позначає бром.

Краще, p дорівнює 1.

Краще, R^2 позначає гідроген, алкоксигрупу чи алкілтіогрупу. Ще краще, R^2 позначає алкоксигрупу. Найкраще, R^2 позначає метилоксигрупу.

Краще, R^3 позначає нафтил, феніл чи тієніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1 чи 2 замісниками, які краще є галоїдом чи галоїдалкілом, найкраще, галоїдом. Ще краще, R^3 позначає нафтил чи феніл. Найкраще, R^3 позначає нафтил.

Краще, q дорівнює нулю, 1 чи 2. Ще краще, q дорівнює 1.

Краще, R^4 та R^5 позначають кожний незалежно гідроген чи алкіл, ще краще, гідроген, метил чи етил, найкраще, метил.

Краще, R^4 та R^5 разом з N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу та тіоморфолінілу, необов'язково заміщеного алкілом, галоїдом, галоїдалкілом, гідроксильною групою, алкоксигрупою, алкілтіогрупою, алкоксіалкілом чи алкілтіоалкілом, краще, заміщеного алкілом, найкраще, заміщеного метилом чи етилом.

Краще, R^6 позначає гідроген, алкіл чи галоїд. Найкраще, R^6 позначає гідроген. Краще, r дорівнює 0, 1 чи 2.

Краще, R^7 позначає гідроген чи метил.

Для сполук, які відповідають лише формулі (Ib), краще, R^8 позначає алкіл, краще, метил, і R^9 позначає оксиген.

Цікавою групою сполук є такі сполуки формули (Ia), їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти чи основи, їхні стереохімічно ізомерні форми, їхні таутомерні форми та їхні N-оксидні форми, у яких R^1 позначає гідроген, галоїд, Ar, алкіл чи алкоксигрупу, $p=1$, R^2 позначає гідроген, алкоксигрупу чи алкілтіогрупу, R^3 позначає нафтил, феніл чи тієніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним 1 чи 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галоїду та галоїдалкілу, $q=0$, 1, 2 чи 3, R^4 та R^5 позначають кожний незалежно гідроген чи алкіл, або R^4 та R^5 разом з N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з імідазолілу, триазолілу, піперидинілу, піперазинілу та тіоморфолінілу, R^6 позначає гідроген, алкіл чи галоїд, r дорівнює 0 чи 1, і R^7 позначає гідроген.

Найкраще, сполука є:

1-(6-бром-2-метоксигінолін-3-іл)-2-(3,5-дифлюорфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олом;

1-(6-бром-2-метоксигінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олом;

1-(6-бром-2-метоксигінолін-3-іл)-2-(2,5-дифлюорфеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олом;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-2-(2,3-дифлюорофеніл)-4-диметиламіно-1-фенілбутан-2-олом;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(2-флюорофеніл)-1-фенілбутан-2-олом;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-нафталін-1-іл-1-п-толілбутан-2-олом;

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-метиламіно-2-нафталін-1-іл-1-фенілбутан-2-олом; та

1-(6-бром-2-метоксифінолін-3-іл)-4-диметиламіно-2-(3-флюорофеніл)-1-фенілбутан-2-олом,

їхніми фармацевтично прийнятними солями приєднання кислоти чи основи, їхніми стереохімічно ізомерними формами, їхніми таутомерними формами та їхніми N-оксидними формами.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти визначені як такі, що включають терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання кислоти, що можуть бути утворені сполуками будь-якої з формул (Ia) та (Ib). Зазначені солі приєднання кислот можуть бути одержані шляхом обробки основної форми сполук будь-якої з формул (Ia) та (Ib) відповідними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, наприклад, галогідводневою кислотою, зокрема, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою та фосфорною кислотою; органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, гліколевою кислотою, пропіоною кислотою, молочною кислотою, піровиноградною кислотою, щавлевою кислотою, малоною кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, цикламовою кислотою, саліциловою кислотою, п-аміносаліциловою кислотою та памоевою кислотою.

Сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib), які містять кислотні протони, можуть бути також перетворені на їхні терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання основ шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, зокрема, солі літію, натрію, калію, магнію та кальцію, солі з органічними основами, наприклад, бензатином, K-метил-D-глюкаміном, солі гідрабіаміну, та солі з амінокислотами, наприклад, аргініном та лізином.

Навпаки, зазначені сольові форми приєднання кислоти чи основи можуть бути перетворені на вільні форми шляхом обробки відповідною основою чи кислотою.

Термін сіль приєднання в тому значенні, що використовується в рамках цієї заявки, включає також сольвати, які можуть бути утворені

сполуками будь-якої з формул (Ia) та (Ib), а також їхніми солями. Такі сольвати є, наприклад, гідратами та алкоголятами.

Термін "стереохімічно ізомерні форми" в тому значенні, що використовується тут, визначає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib). Якщо не визначено чи вказано інше, хімічна назва сполуки позначає суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури. Більш конкретно, стереогенні центри можуть мати R- чи S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- чи транс-конфігурацію. Стереохімічно ізомерні форми сполук будь-якої з формул (Ia) та (Ib) мають напевно входити до обсягу даного винаходу.

Згідно з номенклатурними правилами CAS, якщо у молекулі присутні два стереогенні центри відомої абсолютної конфігурації, то дескриптор R чи S присвоюється (за правилом послідовностей Кана-Інгольда-Прелога) хіральному центру з найменшим номером, який є базовим центром. Конфігурація другого стереогенного центра вказується за допомогою відносних дескрипторів [R*,R*] чи [R*,S*], де R* завжди визначається як базовий центр, і [R*,R*] позначає центри з однаковою хіральністю, а [R*,S*] позначає центри з різною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр з найменшим номером у молекулі має S-конфігурацію, а другий центр - R, то стереодескриптор буде записаний як S-[R*,S*]. Якщо використовуються позначення "α" та "β": положення замісника, який має найвищий пріоритет, на асиметричному атомі карбону в кільцевій системі, яка має найменший номер кільця, довільно завжди визначається як "α"-положення по відношенню до середньої площі, утвореної кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом на іншому асиметричному атомі карбону в кільцевій системі по відношенню до положення замісника з найвищим пріоритетом на базовому атомі позначається як "α", якщо він знаходиться з того самого боку від середньої площі, утвореної кільцевою системою, або як "β", якщо він знаходиться з іншого боку середньої площі, утвореної кільцевою системою.

Сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib) та деякі проміжні сполуки завжди мають щонайменше два стереогенні центри у своїй структурі, що може приводити до утворення щонайменше 4 стереохімічно різних структур.

Таутомерні форми сполук будь-якої з формул (Ia) та (Ib) мають включати такі сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib), у яких, наприклад, енольна група перетворена на кетогрупу (кет-енольний таутомеризм).

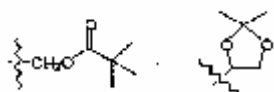
N-оксидні форми сполук будь-якої з формул (Ia) та (Ib) мають включати такі сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib), у яких один чи кілька атомів нітрогену є окисненими до так званого N-оксиду,

зокрема, такі N-оксиди, у яких нітроген амінового радикала є окисненим.

Сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib), одержані описаними нижче способами, можуть бути синтезовані у формі рацемічної суміші енантіомерів, які можуть бути відокремлені один від одного за допомогою відомих фахівцям методик розділення. Рацемічні сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib) можуть бути перетворені на відповідні діастереомерні сольові форми реакцією з придатною хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми згодом розділяють, наприклад, шляхом селективної чи фракційної кристалізації, і енантіомери вивільняють з них за допомогою лугів. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук будь-якої з формул (Ia) та (Ib) включає використання рідинної хроматографії з хіральною нерухомою фазою. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Краще, якщо потрібний конкретний ізомер, то зазначену сполуку одержують стереоспецифічними методами синтезу. Ці методи краще включають використання енантіомерно чистих вихідних матеріалів.

Винахід також включає похідні сполуки (які звичайно називають "проліками") фармакологічно активних сполук за винаходом, які деградуєть *in vivo* з утворенням сполуки за винаходом. Проліки звичайно (але не завжди) мають нижчу активність по відношенню до цільових рецепторів, ніж сполуки, до яких вони деградуєть. Проліки є особливо корисними, якщо бажана сполука має хімічні чи фізичні властивості, які роблять її введення складним та неефективним. Наприклад, бажана сполука може бути малорозчинною, вона може погано транспортуватися крізь мукозальний епітелій, або може мати небажано короткий час напіввиведення з плазми. Більш детальне обговорення проліків можна знайти у Stella, V.J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, та Drugs, 1985, 29, pp.455-473.

Форми проліків фармакологічно-активних сполук за винаходом будуть загалом сполуками будь-якої з формул (Ia) та (Ib), їхніми фармацевтично прийнятними солями приєднання кислоти чи основи, їхніми стереохімічно ізомерними формами, їхніми таутомерними формами та їхніми N-оксидними формами, кислотна група яких є етерифікованою чи амідованою. Такі етерифіковані кислотні групи є групами формули $-\text{COOR}^x$, де R^x позначає C_{1-6} -алкіл, феніл, бензил чи одну з таких груп:



Амідовані групи включають групи формули $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, де R^y позначає H, C_{1-6} -алко, феніл чи бензил, і R^z позначає $-\text{OH}$, H, C_{1-6} -алкіл, феніл чи бензил.

Сполуки за винаходом, які містять аміногрупу, можуть бути дериватизовані за допомогою кетону чи альдегіду, такого як формальдегід, з утворенням основи Манніха. Ця основа гідролізується у водному розчині з кінетикою реакції першого порядку.

Несподівано було продемонстровано, що сполуки за винаходом є придатними для лікування мікобактеріальних захворювань, зокрема, захворювань, спричинених патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis*, *M.avium* та *M.marinum*. Даний винахід, таким чином, стосується також сполук будь-якої з формул (Ia) та (Ib), визначених вище, їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи, їхніх стереохімічно ізомерних форм, їхніх таутомерних форм та їхніх N-оксидних форм, призначених для використання як лікарський засіб.

Винахід також стосується композиції, яка включає фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом. Сполуки за винаходом можуть входити до складу композицій різних фармацевтичних форм, призначених для введення. Як відповідні композиції можуть бути названі всі композиції, що звичайно застосовуються для системного введення лікарських засобів. Для виготовлення фармацевтичних композицій за даним винаходом, ефективну кількість певної сполуки, необов'язково, у формі солі приєднання, як активний інгредієнт, поєднують з утворенням гомогенної суміші з фармацевтично прийнятним носієм, який може набувати різноманітних форм у залежності від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції, бажано, є дозованими лікарськими формами для разового введення, придатними, зокрема, для введення перорального або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при виготовленні композицій у вигляді дозованих форм для перорального введення, може бути використане будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти і т.п., у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змащувальні речовини, зв'язуючі, розпушувальні агенти і т.п., у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Через простоту введення, таблетки та капсули є найкращими дозованими лікарськими формами для перорального введення, для яких, очевидно, використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій буде звичайно включати стерильну воду, принаймні, здебільшого, хоч можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Можуть бути виготовлені, наприклад, розчини для ін'єкцій, у яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози чи суміш сольового та глюкозного розчинів. Можуть бути виготовлені також суспензії для ін'єкцій, у яких можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендувальні агенти і т.п.

Винахід також включає препарати у твердій формі, які мають бути перетворені, незабаром до використання, на препарати у рідкій формі.

У залежності від способу введення, фармацевтична композиція буде, краще, включати від 0,05 до 99 % мас, ще краще, від 0,1 до 70% мас, активного інгредієнта, та від 1 до 99,95% мас, ще краще, від 30 до 99,9% мас, фармацевтично прийнятного носія, причому всі значення процентного вмісту вказані по відношенню до загальної кількості композиції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші інгредієнти, відомі фахівцям, наприклад, змашувальну речовину, стабілізатор, буферний агент, емульгатор, агент регулювання в'язкості, поверхнево-активну речовину, консервант, ароматизатор чи барвник.

Особливо краще, вищезгадані фармацевтичні композиції виготовляють у формі разових дозованих лікарських форм для простоти введення та однаковості доз. Разова дозована лікарська форма в тому значенні, що використовується тут, стосується фізично відокремлених одиниць, придатних для використання як разові дози, причому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких разових дозованих лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з надрізом чи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, пакетики з порошками, облатки, супозиторії, розчини чи суспензії для ін'єкцій і т.п., та їхні кратні частки. Добова доза сполуки за винаходом буде, звичайно, змінюватися у залежності від використовуваної сполуки, способу введення, бажаного лікувального ефекту та мікобактеріального захворювання. Однак, загалом, задовільні результати будуть одержані при введенні сполуки за винаходом у добовій дозі, що не перевищує 1 грам, наприклад, в інтервалі від 10 до 50мг/кг ваги тіла.

Крім того, даний винахід стосується також використання сполуки будь-якої з формул (Ia) та (Ib), їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи, їхніх стереохімічно ізомерних форм, їхніх таутомерних форм та їхніх N-оксидних форм, а також будь-якої з їхніх вищезгаданих фармацевтичних композицій для виробництва лікарського засобу для лікування мікобактеріальних захворювань.

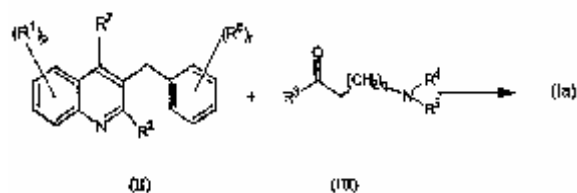
Згідно з цим, в іншому аспекті винахід передбачає спосіб лікування пацієнта, що страждає на мікобактеріальну хворобу чи має ризик її виникнення, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки чи фармацевтичної композиції за винаходом.

Сполуки за винаходом можуть загалом бути одержані шляхом послідовності стадій, кожна з яких є відомою фахівцям.

Зокрема, сполуки формули (Ia) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (II) з проміжною сполукою

формули (III) у відповідності до такої схеми реакції (1):

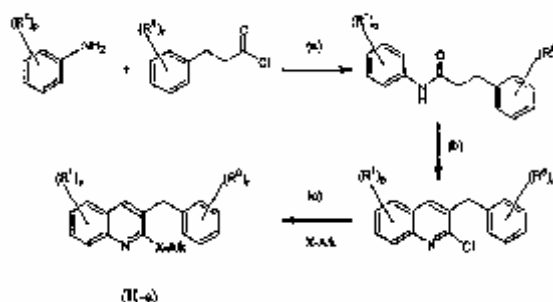
Схема 1



з використанням BuLi у суміші DIPA та ТГФ, де всі змінні мають значення, визначені у формулі (Ia). Перемішування може підвищити швидкість реакції. Реакція може бути зручно проведена при температурі в інтервалі від -20 до -70°C.

Вихідні матеріали та проміжні сполуки формули (II) та (III) є сполуками, які є комерційно доступними або можуть бути одержані згідно із звичайними процедурами синтезу, загальновідомими фахівцям. Наприклад, проміжні сполуки формули (II-a) можуть бути одержані за такою схемою реакції (2):

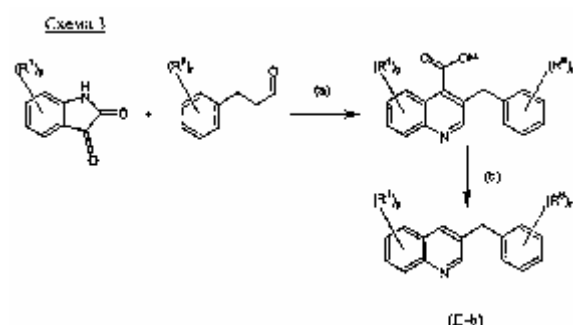
Схема 2



де всі змінні мають значення, визначені у формулах (Ia) та (Ib). Схема реакції (2) включає стадію (a), на якій відповідно заміщений анілін вводиться до реакції з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-фенілпропіонілхлорид, 3-флюорбензолпропіонілхлорид чи п-хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності придатної основи, такої як триетиламін, та придатного інертного по відношенню до реакції розчинника, такого як метиленхлорид чи етилендихлорид. Реакція може зручно бути проведена при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) адукт, одержаний на стадії (a), вводиться до реакції з фосфорилхлоридом (POCl₃) у присутності N,N-диметилформаміду (формілювання за Вільсмайєром-Хааком з наступною циклізацією). Реакція може зручно бути проведена при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (c) вводять певну групу R³, де R³ позначає радикал алкоксигрупи чи алкілтіогрупи, шляхом проведення реакції проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), зі сполукою X-Alk, де X=S чи O, і Alk

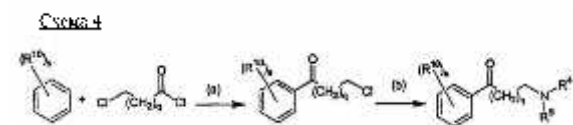
позначає алкільну групу, визначену у формулах (Ia) та (Ib).

Проміжні сполуки формули (II-b) можуть бути одержані у відповідності до реакційної схеми (3), у якій на першій стадії (а) заміщений індол-2,3-діон вводиться до реакції із заміщеним 3-фенілпропіональдегідом у присутності придатної основи, такої як гідроксид натрію (реакція Пфітцингера), після чого карбонову кислоту на наступній стадії (б) декарбосилують при високій температурі у присутності придатного інертного по відношенню до реакції розчинника, такого як дифеніловий ефір.



Очевидно, що у описаних вище та нижче реакціях, реакційні продукти можуть бути виділені з реакційного середовища і, якщо треба, додатково очищені методами, загальновідомими фахівцям, такими як екстракція, кристалізація та хроматографія. Далі, очевидно, що продукти реакції, які існують у більш ніж одній енантімерній формі, можуть бути виділені з їхньої суміші відомими методами, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕРХ. Типово, сполуки формули (Ia) та (Ib) можуть бути розділені на їхні ізомерні форми.

Проміжні сполуки формули (III) є сполуками, які є комерційно доступними або можуть бути одержані у відповідності до звичайних процедур синтезу, загальновідомих фахівцям. Наприклад, проміжні сполуки формули (III-a), у якій R^3 позначає Ar, заміщений s замісниками R^{10} , де кожний R^{10} є незалежно вибраним з групи, що складається з гідроксильної групи, галоїду, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- чи діалкіламіногрупи, алкілу, галоїдалкілу, алкоксигрупи, галоїдалкоксигрупи, карбоксилу, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу та моно- чи діалкіламінокарбонілу, і s позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2 чи 3, можуть бути одержані у відповідності до такої схеми реакції (4):



Реакційна схема (4) включає стадію (а), на якій відповідно заміщений феніл вводять до реакції Фріделя-Крафта з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид чи 4-

хлорбутирилхлорид, у присутності придатної кислоти Льюїса, такої як $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ чи $ZnCl_2$, та придатного інертного по відношенню до реакції розчинника, такого як метиленхлорид чи етилендихлорид. Реакція може зручно бути проведена при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (б) вводять аміногрупу ($-NR_4R_5$) шляхом проведення реакції проміжної сполуки, одержаної на стадії (а), з первинним чи вторинним аміном.

Наведені далі приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його.

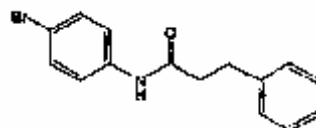
Для деяких сполук абсолютна стереохімічна конфігурація стереогенного атома (атомів) карбону не була визначена експериментально. В цих випадках, стереохімічно ізомерну форму, яку було виділено першою, позначали як "А", а другу - як "В", без додаткового визначення дійсної стереохімічної конфігурації. Однак, зазначені ізомерні форми "А" та "В" можуть бути однозначно охарактеризовані кваліфікованим фахівцем за допомогою відомих методів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція. Метод виділення детально описаний далі.

Тут та надалі, "ДМФ" позначає N,N-диметилформамід, "DIPE" позначає діізопропіловий ефір, і "ТГФ" позначає тетрагідрофуран.

А. Синтез проміжних сполук

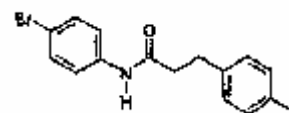
Приклад А1

Синтез проміжної сполуки 1



Бензолпропаноїлхлорид (0,488моль) додають по краплях при кімнатній температурі до розчину 4-бромбензоламіну (0,407моль) у Et_3N (70мл) та CH_2Cl_2 (700мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають у воду з концентрованим NH_4OH та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар осушають ($MgSO_4$), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Залишок (119,67г) розводять у CH_2Cl_2 і промивають 1N HCl. Органічний шар осушають ($MgSO_4$), фільтрують і розчинник випаровують. Вихід: 107,67г проміжної сполуки 1.

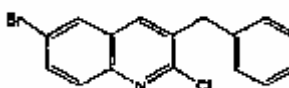
Синтез проміжної сполуки 9



Проміжну сполуку 9 одержують аналогічно, у такий саме спосіб, як проміжну сполуку 1, але з використанням 4-метилбензолпропаноїлхлориду.

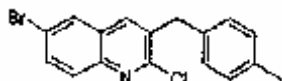
Приклад А2

Синтез проміжної сполуки 2



Реакцію проводять двічі. Додають POCl_3 (1,225моль) по краплях при 10°C до ДМФ (0,525моль). Потім додають при кімнатній температурі проміжну сполуку 1 (одержану згідно з А1) (0,175моль). Суміш перемішують протягом ночі при 80°C , виливають на лід та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Продукт використовують без додаткової очистки. Вихід: (77,62г; вихід = 67%).

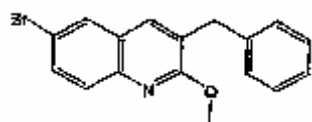
Синтез проміжної сполуки 10



Проміжну сполуку 10 одержують аналогічно, у такий самий спосіб, як проміжну сполуку 2, починаючи з проміжної сполуки 9 (одержаної згідно з А1).

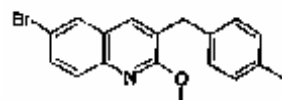
Приклад А3

Синтез проміжної сполуки 3



Суміш проміжної сполуки 2 (одержаної згідно з А2) (0,233моль) у CH_3ONa (30%) в метанолі (222,32мл) та метанол (776мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, а потім виливають на лід та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 20/80, а потім 100/0; 20-45мкм). Чисті фракції збирають і розчинник випаровують. Вихід: 25г проміжної сполуки 3 (Вихід = 33%; т.пл. 84°C) у вигляді білого порошку.

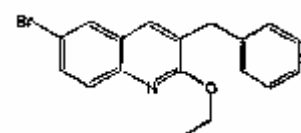
Синтез проміжної сполуки 11



Проміжну сполуку 11 одержують аналогічно, у такий самий спосіб, як проміжну сполуку 3, починаючи з проміжної сполуки 10 (одержаної згідно з А2).

Приклад А4

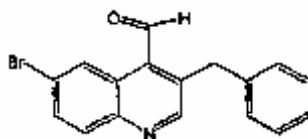
Синтез проміжної сполука 4



Суміш проміжної сполуки 2 (одержаної згідно з А2) (0,045моль) у NaOEt 21% в етанолі (50мл) та етанол (150мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш виливають на лід та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Вихід: 15,2г проміжної сполуки 4 (98%).

Приклад А5

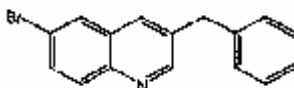
Синтез проміжної сполуки 5



Суміш 5-бром-1Н-індол-2,3-діону (0,28моль) у 3Н NaOH (650мл) перемішують та нагрівають при 80°C протягом 30хв., а потім охолоджують до кімнатної температури. Додають бензолпропаналь (0,28моль) і суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш залишають охолонути до кімнатної температури та підкислюють до $\text{pH}=5$ за допомогою HOAc . Осад відокремлюють на фільтрі, промивають H_2O та висушують (вакуум). Вихід: 50г проміжної сполуки 5 (52%).

Приклад А6

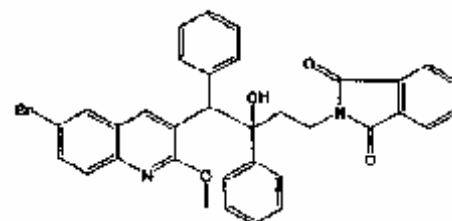
Синтез проміжної сполуки 6



Суміш проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з А5) (0,035моль) у дифеніловому ефірі (100мл) перемішують та нагрівають при 300°C протягом 8 годин, а потім залишають охолонути до кімнатної температури. Цю процедуру проводять чотири рази. Чотири суміші об'єднують, а потім очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, потім 99/1). Чисті фракції збирають і розчинник випаровують. Вихід: 25,6г проміжної сполуки 6 (61%).

Приклад А7

Синтез проміжних сполук 7 та 8



Проміжна сполука 7 – (А)

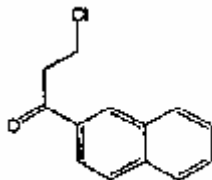
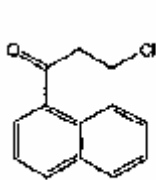
Проміжна сполука 8 – (В)

Додають по краплях $n\text{-BuLi}$ 1,6М (0,13моль) при -10°C під потоком N_2 до суміші N -(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,13моль) у ТГФ (300мл). Суміш перемішують при -10°C протягом 20хв., а потім охолоджують до -70°C . Додають по краплях розчин проміжної сполуки 3 (одержаної згідно з А3) (0,1моль) у ТГФ (300мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 45хв. Додають по краплях розчин 2-(3-оксо-3-фенілпропіл)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діону (0,13моль) у ТГФ (300мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1год., потім доводять до -40°C , перемішують при -40°C протягом 2 годин, гідролізують при -40°C за допомогою H_2O та екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (40г) очищають хроматографією на колонці з

сілікагелем (елюент: циклогексан/ЕтОас 85/15). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники випаровують. Вихід: 1,8г проміжної сполуки 7 (3%) та 5,3г проміжної сполуки 8 (9%).

Приклад А8

Синтез проміжних сполук 12 та 13



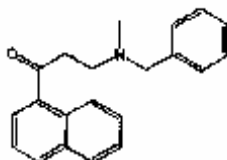
Проміжна столука 12

Проміжна сполука 13

Суміш хлориду алюмінію (34,3г, 0,257моль) та 3-хлорпропіонілхлориду (29,7г, 0,234моль) у дихлоретані (150мл) перемішують при 0°C. Додають розчин нафталіну (30г, 0,234моль) у дихлоретані (50мл). Суміш перемішують при 5°C протягом 2 годин та виливають у воду з льодом. Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (56г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: циклогексан/ CH_2Cl_2 : 60/40; 20-45мкм). Дві фракції збирають і розчинник випаровують, одержуючи проміжну сполуку 12 (31г; вихід =61%) у вигляді маслянистої рідини. Другу фракцію (14г) розводять у DIPE, одержуючи проміжну сполуку 13 (8,2г; вихід =16%; т.пл. 68°C) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

Приклад А9

Синтез проміжної сполуки 14

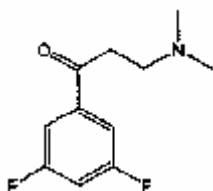


Проміжна сдолука 14

Суміш проміжної сполуки 12 (одержаної згідно з А8) (3г; 0,0137 моль), N-бензилметиламіну (2мл; 0,0150 моль) в ацетонітрилі (100мл) перемішують при 80°C протягом 2 годин. При кімнатній температурі (RT) додають воду. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють та осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (6г) очищують хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97/3; 20-45мм), одержуючи ВВ1 (4,2г; кількісний вихід) у вигляді маслянистої рідини, проміжної сполука 14.

Приклад A10

Синтез проміжної сполуки 15

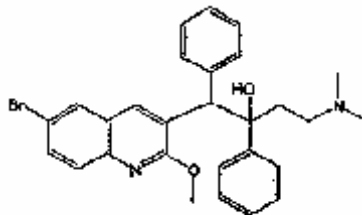


Суміш 3,5-дифлюорацетофенону (комерційно доступний) (25г; 0,16моль), діетиламіну гідрохлориду (52г; 0,64моль), параформальдегіду (19г; 0,63моль) у конц. HCl (5мл) та етанолу (300мл) перемішують при 80°C протягом 16 годин. Суміш випаровують до сухого залишку і залишок розводять у 3Н HCl (50мл). Цю суміш екстрагують Et₂O (3×30ил). Органічний шар збирають та підлговують K₂CO₃ (10% водн.). Органічний шар осушають над MgSO₄ та випаровують. Продукт - проміжну сполуку 15, у вигляді маслянистої рідини]- використовують без додаткової очистки на наступній стадії (23,7г; вихід: 69%).

V. Синтез кінцевих сполук

Приклад В1

Синтез кінцевих сполук 1, 2, 3 та 4



СНОТУКС 1 (А1)

Сполучка 2 (A2)

Сполукв 3 (А)

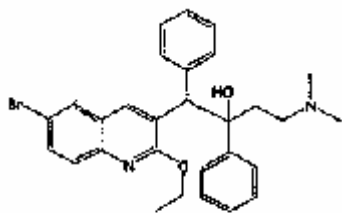
Столүкә 4 (В)

Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6М (0,067моль) при -20°C під потоком N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,067моль) у ТГФ (100 мл). Суміш охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 3 (одержаної згідно з АЗ) (0,122моль) у ТГФ (200 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,146моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1год., потім гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (67г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 20–45кмл). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники випаровують. Фракцію 1 (7,2г) кристалізують з DIPE. Осад відокремлюють на фільтрі та осушають. Вихід: 6,5г діастереоізомеру А (кінцева сполука 3) (т.пл. 172°C) (10%) у вигляді білої твердої речовини. Фракцію 2 (13г) кристалізують з 2-пропанону та діетилового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та осушають. Вихід: 11г діастереоізомеру В (кінцева сполука 4) (т.пл. 170°C) (17%) у вигляді білої твердої речовини. Частину фракції кінцевої сполуки 3 (4г) розділяють на її енантіомери хроматографією на колонці (елюент: гексан/2-пропанол 99,9/0,1; колонка: CHIRACEL OD). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники випаровують. Залишок кристалізують з пентану. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,7г енантіомеру А1 (кінцева сполука 1) (т.пл. 194°C) та 0,6г енантіомеру А2

(кінцева сполука 2) (т.пл. 191°C) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В2

Синтез кінцевих сполук 5 та 6



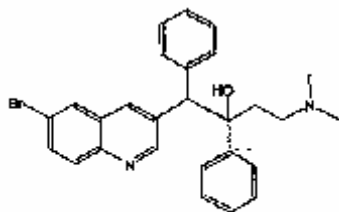
Сполука 5 (А)

Сполука 6 (В)

Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6М (0,048моль) при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,048 моль) у ТГФ (70мл). Суміш знов охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 4 (одержаної згідно з А4) (0,044 моль) у ТГФ (150мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,053 моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1год., гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують ЕЮ Ас. Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (23,5г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15-40мм). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники випаровують. Залишок кристалізують з DIPE. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,7г кінцевої сполуки 5 (3%) (т.пл. 162°C) у вигляді білої твердої речовини та 1г кінцевої сполуки 6 (5%) (т.пл. 74°C) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В3

Синтез кінцевих сполук 7 та 8



Сполука 7 (А)

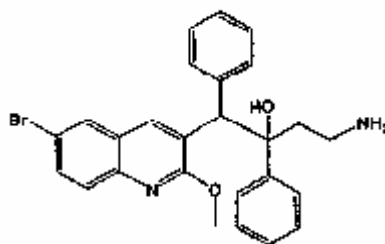
Сполука 8 (В)

Додають $n\text{-BuLi}$ (1,6М) (0,070моль) по краплях при -30°C під потоком N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,070 моль) у ТГФ (70мл). Суміш перемішують при -20°C протягом 30хв., а потім охолоджують до -70°C . Додають по краплях розчин проміжної сполуки 6 (одержаної згідно з А6) (0,046моль) у ТГФ (130мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 45хв. Додають по краплях розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,056моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 2 годин, гідролізують водою з льодом та екстрагують ЕЮАс. Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують.

Залишок (23,6г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40мм). Збирають дві чисті фракції та їхні розчинники випаровують. Фракцію 1 (4г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,7г кінцевої сполуки 7 (т.пл. 98°C) (7,6%). Фракцію 2 (3,5г) кристалізують з діетилового ефіру/ЕЮАс. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 2,2г кінцевої сполуки 8 (т.пл. 180°C) (9,8%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В4

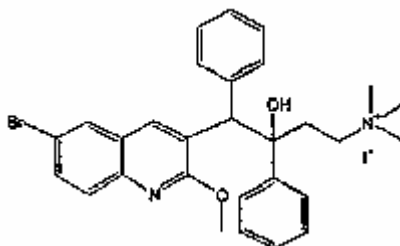
Синтез кінцевої сполуки 9



Суміш проміжної сполуки 8 (одержаної згідно з А7) (0,009моль) та гідразину (0,01моль) в етанолі (70мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1год. Розчинник випаровують до сухого залишку. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 . Органічний розчин промивають 10%-ним K_2CO_3 , осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (5г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40мм). Чисті фракції збирають і розчинник випаровують. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 2,6г кінцевої сполуки 9 (т.пл. 204°C) (62%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Приклад В5

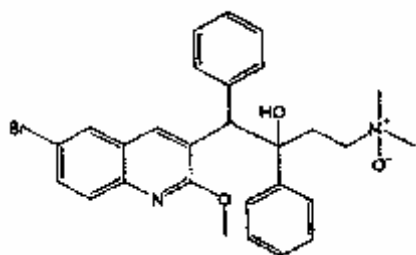
Синтез кінцевої сполуки 10



Додають при кімнатній температурі CH_3I (0,0033моль) до розчину кінцевої сполуки 4 (одержаної згідно з В1) (0,003моль) у 2-пропанолі (15мл). Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,2г кінцевої сполуки 10 (т.пл. 198°C) (62%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Приклад В6

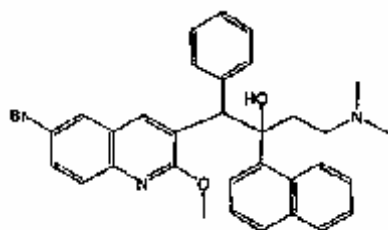
Синтез кінцевої сполуки 11



Розчин 3-хлорпероксибензойної кислоти (0,0069моль) у CH_2Cl_2 (35мл) додають по краплях при кімнатній температурі до розчину кінцевої сполуки 4 (одержаної згідно з В1) (0,0069моль) у CH_2Cl_2 (35мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год., промивають 10%-ним K_2CO_3 , осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,8г кінцевої сполуки 11 (т.пл. 208°C) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В7

Синтез кінцевих сполук 12, 13, 14 та 15



Сполука 12 (А1)

Сполука 13 (А2)

Сполука 14 (А)

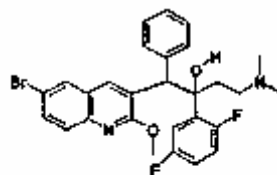
Сполука 15 (В)

Додають $n\text{-BuLi}$ 1,6М (0,05моль) повільно при -20°C під потоком N_2 до розчину N -(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,05моль) у ТГФ (80мл). Суміш перемішують при -20°C протягом 15 хвилин, а потім охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 3 (одержаної згідно з А3) (0,046моль) у ТГФ (150мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30 хвилин. Додають повільно розчин 0,055моль 3-(диметиламіно)-1-(1-нафтил)-1-пропанону у ТГФ (120мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 годин, гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (29г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 99,5/0,5/0,1; 15-35мкм). Дві фракції збирають і розчинник випаровують. Вихід: 3г фракції 1 та 4,4г фракції 2. Фракції 1 та 2 кристалізують окремо з DIPE . Осад відокремлюють на фільтрі та висушують, вихід: 2,2г діастереоізомеру А кінцевої сполуки 14 (Вихід: 9%; т.пл. 210°C) у вигляді білої твердої речовини та 4г діастереоізомеру В кінцевої сполуки 15 (Вихід: 16%; т.пл. 244°C) у вигляді білої твердої речовини. Для одержання відповідних

енантіомерів, діастереоізомер А (кінцева сполука 14) очищають хіральною хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ EtOH ; 99,95/0,05). Дві фракції збирають і розчинник випаровують. Вихід: 0,233г енантіомеру А1 (кінцева сполука 12) (т.пл. 118°C) у вигляді білої твердої речовини та 0,287г енантіомеру А2 (кінцева сполука 13) (т.пл. 120°C) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В8

Синтез кінцевих сполук 67, 68, 110 та 111



сполука 67 (А)

сполука 68 (В)

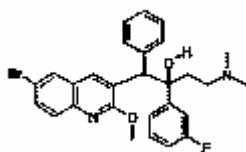
кінцева сполука 110 (А1)

кінцева сполука 111 (А2)

Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6М (0,067моль) при -20°C під потоком N_2 до розчину N -(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0104моль) у ТГФ (50мл). Суміш охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 3 (одержаної згідно з А3) (0,0087моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин 3-(диметиламіно)-1-(2,5-дифлюорфеніл)-1-пропанону (0,0122моль) у ТГФ (20мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1год., потім гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (6,3г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2; 20-45мкм). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники випаровують. Фракцію 1 (1,2г) кристалізують з Et_2O . Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,63г діастереоізомеру А (кінцева сполука 67) (т.пл. 60°C ; вихід =13%) у вигляді білої твердої речовини. Фракцію 2 (1г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,64г діастереоізомеру В (кінцева сполука 68) (т.пл. 208°C ; вихід =14%). Очищають 0,63г діастереоізомеру А на колонці chiracel AD (елюент: гептан/ізо- PrOH 99,95/0,05). Збирають дві фракції, які відповідають енантіомеру А1 (кінцева сполука 110, 0,13г; т.пл. 167°C) у вигляді білої твердої речовини та енантіомеру А2 (кінцева сполука 111, 0,086г) у вигляді маслянистої рідини.

Приклад В9

Синтез кінцевих сполук 38, 39, 108 та 109



сполука 38(A)

сполука 39(B)

сполука 108(A1)

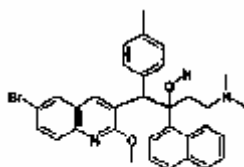
сполука 109(A2)

Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6M (0,04моль) при -20°C під потоком N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,04моль) у ТГФ (50мл). Суміш охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 3 (одержаної згідно з A3) (0,037моль) у ТГФ (100мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин 3-(диметиламіно)-1-(3-флюорфеніл)-1-пропанону (0,044моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1год., потім гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують.

Залишок (20г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15-40мкм). Збирають три чисті фракції та їхні розчинники випаровують. Фракцію 1 (2,8г) кристалізують з DIPE. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,45г (7%) діастереоізомеру А (кінцева сполука 38) (т.пл. 198°C) у вигляді білої твердої речовини. Фракцію 2 (3,4г) кристалізують з DPE. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,55г (8%) діастереоізомеру В (кінцева сполука 39) (т.пл. 207°C) у вигляді білої твердої речовини. Частину фракції кінцевої сполуки 38 (1г) розділяють на її енантіомери хіральною хроматографією (елюент: гексан/2-пропанол 99,9/0,1; колонка: CHIRACEL OD). Збирають дві чисті фракції та їхні розчинники випаровують. Залишок кристалізують з пентану. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,3г енантіомеру А1 (кінцева сполука 108) (т.пл. 160°C) у вигляді білої твердої речовини та 0,26г енантіомеру А2 (кінцева сполука 109) (т.пл. 156°C) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В10

Синтез кінцевих сполук 71 та 72



сполука 71 (A)

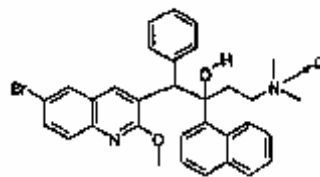
сполука 72 (B)

Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6M (0,0042моль) при -20°C під потоком N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0042моль) у ТГФ

(20мл). Суміш охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 9 (одержаної згідно з A1) (0,0038моль) у ТГФ (50мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин 3-(диметиламіно)-1-(1-нафтил)-1-пропанону (0,0059моль) у ТГФ (20мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1год., потім гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (2,2г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40мкм). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники випаровують. Фракцію 1 (0,17г) кристалізують з Et_2O . Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,05г діастереоізомеру А (кінцева сполука 71) (т.пл. 174°C ; вихід =3%) у вигляді білої твердої речовини. Фракцію 2 (0,27г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,053г діастереоізомеру В (кінцева сполука 72) (т.пл. 178°C ; вихід =4%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В11

Синтез кінцевої сполуки 99

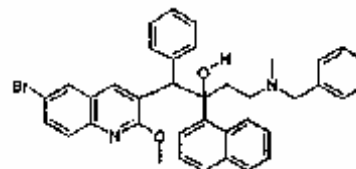


сполука 99 (A1)

Розчин 3-хлорпероксибензойної кислоти (0,0036моль) у CH_2Cl_2 (10мл) додають по краплях при кімнатній температурі до розчину кінцевої сполуки 12 (енантіомер А1) (одержаної згідно з В7) (0,0069 моль) у CH_2Cl_2 (35мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год., промивають K_2CO_3 10%, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,16г кінцевої сполуки 99 (т.пл. 218°C ; вихід =78%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В12

Синтез кінцевої сполуки 110

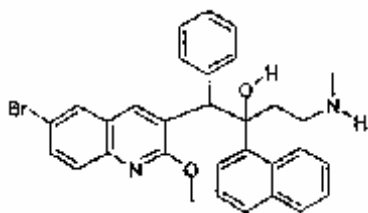


Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6M (0,0075моль) при -20°C під потоком N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0075моль) у ТГФ (30мл). Суміш охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 3 (одержаної згідно з A3) (0,0062моль) у ТГФ (20мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин 0,0075моль проміжної сполуки 14 (одержаної згідно з Приклад А9) у ТГФ (10мл).

Суміш перемішують при -70°C протягом 90 хвилин, потім гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (3г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10; 15-40мкм). Кінцеву сполуку 110 (1,5г; вихід =38%) одержують у вигляді маслянистої рідини.

Приклад В13

Синтез кінцевих сполук 111 та 112



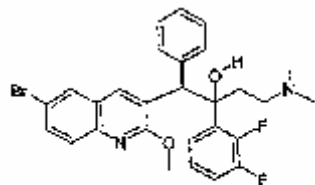
кінцева сполука 111 (А)

кінцева сполука 112 (В)

Додають 1-хлоретилхлорформіат (0,25мл, 0,0023моль) при кімнатній температурі під азотом до розчину похідного 111 (1,5г, 0,0023 моль) у дихлорметані (30мл). Суміш перемішують при 80°C протягом 1год. Розчинник випаровують і додають метанол (15мл). Суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після випаровування, залишок (1,49г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (15-40мкм). Першу зібрану фракцію кристалізують з DIPE, одержуючи діастереоізомер А кінцевої сполуки 111 (0,168г; т.пл. 204°C , вихід =13%). Друга зібрана фракція відповідає діастереоізомеру В кінцевої сполуки 112 (0,298г; т.пл. 225°C ; вихід =23%).

Приклад В14

Синтез кінцевих сполук 113 та 114



кінцева сполука 113 (А)

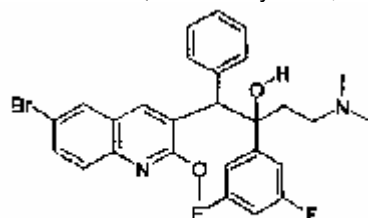
кінцева сполука 114 (В)

Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6М (3,5мл; 0,0056моль) при -20°C під потоком N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (770мкл; 0,0055моль) у ТГФ (20мл). Суміш охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 3 (одержаної згідно з А3) (1,5г; 0,0047моль) у ТГФ (20мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин проміжної сполуки 15 (1г; 0,0047моль) у ТГФ (10мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 годин, а потім гідролізують при -30°C льодяною водою та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (2,8г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40мкм). Збирають дві чисті фракції та їхні розчинники випаровують. Фракцію 1 (0,149г) кристалізують з DIPE, одержуючи кінцеву сполуку 113 (0,14г; т.пл. 185°C ; вихід =6%) у вигляді білого порошку. Фракцію 2 (0,14г) кристалізують з Et_2O , одержуючи кінцеву сполуку 114 (0,14г; т.пл. 210°C ; вихід =6%) у вигляді білого порошку.

Приклад В15

Синтез кінцевих сполук 115, 116, 117 та 118



кінцева сполука 115 (діастереоізомер А)

кінцева сполука 116 (діастереоізомер В)

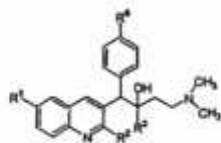
кінцева сполука 117 (енантіомер А1)

кінцева сполука 118 (енантіомер А2)

Додають повільно $n\text{-BuLi}$ 1,6М (4,6мл; 0,0074моль) при -20°C під потоком N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (1мл; 0,0071моль) у ТГФ (20мл). Суміш охолоджують до -70°C . Додають повільно розчин проміжної сполуки 15 (одержаної згідно з А10) (2г; 0,0061моль) у ТГФ (10мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30хв. Додають повільно розчин 3-(диметиламіно)-1-(3,5-дифлюорфеніл)-1-пропанону (одержаного згідно з А10) (2г; 0,0094моль) у ТГФ (15мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 2 годин, потім гідролізують при -30°C за допомогою 10%-ного водн. NH_4Cl та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випаровують. Залишок (4,5г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ізо-PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,05; 15-40мкм). Збирають дві чисті фракції та їхні розчинники випаровують. Фракцію 1 (0,67г; вихід =20%) кристалізують з DIPE, одержуючи кінцеву сполуку 115 (0,29г; т.пл. 192°C ; вихід =9%) у вигляді білого порошку. Фракцію 2 (0,46г) кристалізують з Et_2O , одержуючи кінцеву сполуку 116 (0,22г; т.пл. 224°C ; вихід =7%) у вигляді білого порошку. З 0,1г кінцевої сполуки 115, виділяють кінцеві сполуки 116 та 117 (енантіомери) на колонці CHIRACEL OD (елюент: гептан/ізо-PrOH 99,9/0,1; 15-40мкм). Збирають дві фракції та кристалізують з Et_2O , одержуючи кінцеву сполуку 116 (0,05г; т.пл. 161°C ; вихід =100%) у вигляді білого порошку та кінцеву сполуку 117 (0,043г; т.пл. 158°C ; вихід =98%) у вигляді білого порошку.

У відповідності до описаних вище методів були одержані такі кінцеві сполуки:










Таблиця 1






Сп. №	Пр. №	R¹	R²	R³	R⁴	Стереохімія та точки плавлення
1	B1	Br	OCH₃	феніл	II	(A1); 194 °C
2	B1	Br	OCH₃	феніл	H	(A2); 191 °C
3	B1	Br	OCH₃	феніл	II	(A); 200 °C
4	B1	Br	OCH₃	феніл	H	(B); 190 °C
16	B1	Br	OCH₃	4-хлорфеніл	H	(A); 200 °C
17	B1	Br	OCH₃	4-хлорфеніл	II	(B); 190 °C
20	B1	Br	OCH₃	2-феніл	H	(A); 96 °C
21	B1	Br	OCH₃	2-феніл	H	(B); 176 °C
22	B1	CH₃	OCH₃	феніл	II	(A); 148 °C
23	B1	CH₃	OCH₃	феніл	H	(B); 165 °C
24	B1	Br	OCH₃	3-феніл	H	(A); 162 °C
25	B1	Br	OCH₃	3-феніл	H	(B); 160 °C
26	B1	феніл	OCH₃	феніл	II	(A); 174 °C
27	B1	феніл	OCH₃	феніл	II	(B); 192 °C
28	B1	F	OCH₃	феніл	H	(A); 190 °C
29	B1	F	OCH₃	феніл	H	(B); 166 °C
30	B1	Cl	OCH₃	феніл	II	(A); 170 °C
31	B1	Cl	OCH₃	феніл	H	(B); 181 °C
32	B1	Br	SCN	феніл	H	(A); 208 °C
33	B1	Br	SCN	феніл	H	(B); 196 °C
34	B1	OCH₃	OCH₃	феніл	H	(A); 165 °C
35	B1	OCH₃	OCH₃	феніл	II	(B); 165 °C
36	B1	Br	OCH₃	феніл	Cl	(A); 197 °C
37	B1	Br	OCH₃	феніл	Cl	(B); 221 °C
38	B9	Br	OCH₃	3-флюорофеніл	II	(A); 198 °C
39	B9	Br	OCH₃	3-флюорофеніл	H	(B); 207 °C
108	B9	Br	OCH₃	3-флюорофеніл	H	(A1); 160 °C
109	B9	Br	OCH₃	3-флюорофеніл	H	(A2); 155 °C

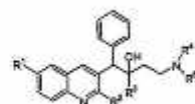
Сп. №	Пр. №	R¹	R²	R³	R⁴	Стереохімія та точки плавлення
40	B1	H	OCH₃	феніл	H	(A); 152 °C
41	B1	H	OCH₃	феніл	II	(B); 160 °C
42	B1	H	OCH₃	CH₃	II	(A); 140 °C
43	B1	H	OCH₃	CH₃	H	(B); 126 °C
59	B1	Br	OH	феніл	H	(A); >260 °C
60	B1	Br	OH	феніл	H	(B); 215 °C
5	B2	Br	OCH₂CH₃	феніл	II	(A); 162 °C
6	B2	Br	OCH₂CH₃	феніл	H	(B); 74 °C
7	B3	Br	H	феніл	H	(A); 98 °C
8	B3	Br	II	феніл	II	(B); 180 °C
12	B7	Br	OCH₃	1-нафтил	II	(A1); 118 °C
13	B7	Br	OCH₃	1-нафтил	II	(A2); 120 °C
14	B7	Br	OCH₃	1-нафтил	H	(A); 210 °C
15	B7	Br	OCH₃	1-нафтил	II	(B); 244 °C
45	B7	Br	OCH₃	2-нафтил	H	(A); 262 °C
46	B7	Br	OCH₃	2-нафтил	H	(B); 162 °C
67	B8	Br	OCH₃	2,5-дифлюорофеніл	H	(A); 60 °C
68	B8	Br	OCH₃	2,5-дифлюорофеніл	H	(B); 208 °C
110	B8	Br	OCH₃	2,5-дифлюорофеніл	H	(A1); 157 °C
111	B8	Br	OCH₃	2,5-дифлюорофеніл	II	(A2); маселаста рідина
69	B1	Br	OCH₃	2-флюорофеніл	H	(A); маселаста рідина
70	B1	Br	OCH₃	2-флюорофеніл	H	(B); маселаста рідина
71	B1	Br	OCH₃	1-нафтил	Cl	(A); 174 °C
72	B1	Br	OCH₃	1-нафтил	Cl	(B); 178 °C
73	B1	Br	OCH₃	1-нафтил	Cl	(B); 174 °C

Сп. №	Пр. №	R¹	R²	R³	R⁴	Стереохімія та точки плавлення
74	B1	Br	OCH₃	1-нафтил	Cl	(A); 110 °C
75	B1	Br	OCH₃		H	(A); 196 °C
76	B1	Br	OCH₃		II	(B); 130 °C
77	B1	Br	OCH₃		II	(A); 202 °C
78	B1	Br	OCH₃		H	(B); 202 °C
79	B1	Br		1-нафтил	H	(A); >250 °C
80	B1	Br	OCH₃	4-піктофеніл	H	(A); 224 °C
81	B1	Br	OCH₃	4-піктофеніл	II	(B); 232 °C
82	B1	CH₃	OCH₃	1-нафтил	H	(A); 202 °C
83	B1	CH₃	OCH₃	1-нафтил	H	(B); 198 °C
84	B1	феніл	OCH₃	1-нафтил	II	(A); 248 °C
85	B1	феніл	OCH₃	1-нафтил	H	(B); 214 °C
86	B1	Br	OCH₃		H	(A); 184 °C
87	B1	Br	OCH₃		H	(B); 186 °C
88	B1	Br	SCN	1-нафтил	II	(A); 240 °C
89	B1	Br	OCH₃		II	(A); 236 °C
90	B1	Br	OCH₃		H	(B); 206 °C
91	B1	H	OCH₃	1-нафтил	II	(A); 178 °C
92	B1	H	OCH₃	1-нафтил	H	(B); 160 °C

Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Стереохімія та точки плавлення
93	B1	H	OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(A); 178 °C
94	B1	H	OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(B); 182 °C
95	B1	Br	OCH ₃	2-фенілетил	H	(A); 178 °C
96	B1	Br	OCH ₃	2-фенілетил	H	(B); 146 °C
97	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 168 °C
98	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 154 °C
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-дифлюорофеніл	H	(A); 128 °C
114	B14	Br	OCH ₃	2,3-дифлюорофеніл	H	(B); 213 °C
115	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифлюорофеніл	H	(A); 192 °C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифлюорофеніл	H	(B); 224 °C
117	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифлюорофеніл	H	(A1); 161 °C
118	B15	Br	OCH ₃	3,5-дифлюорофеніл	H	(A2); 158 °C
119	B7	Cl	OCH ₃	1-нафтил	H	(A); 212 °C
120	B7	Cl	OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 216 °C
122	B7	Br	OCH ₃		H	(B); 227 °C
127	B7	Br	OCH ₃	5-бром-2-нафтил	H	(A); 226 °C
130	B7	Br	OCH ₃	5-бром-2-нафтил	H	(B); 220 °C
131	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 206 °C
134	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(A); 172 °C
135	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(B); 182 °C
143	B7	Br	OCH ₃	3-бром-1-нафтил	H	(A); 234 °C
150	B7	Br	OCH ₃	3-бром-1-нафтил	H	(B); 212 °C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифлюорофеніл	H	(A1); 208 °C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-дифлюорофеніл	H	(A2); 167 °C
Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Стереохімія та точки плавлення
162	B7	Br	OCH ₃	6-метокси-2-нафтил	H	(A); 206 °C
163	B7	Br	OCH ₃	6-метокси-2-нафтил	H	(B); 206 °C
164	B9	Br		3-флюорофеніл	H	(A); 118 °C
165	B9	Br		3-флюорофеніл	H	(B); маслинста різна
167	B8	Br	OCH ₃	2,6-дифлюорофеніл	H	(B); 180 °C
174	B9		OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(A); 159 °C
175	B9		OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(B); 196 °C
176	B7	Br		1-нафтил	H	(A); маслинста різна
179	B9	CN	OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(A); 213 °C
180	B9	CN	OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(B); 163 °C
181	B9	Br	OCH ₃	4-флюорофеніл	H	(A); 198 °C
182	B9	Br	OCH ₃	4-флюорофеніл	H	(B); 238 °C
183	B1	Br	OCH ₃	3-трифлюорометилфеніл	H	(A); 170 °C
188	B1	Br	OCH ₃	1,4-піридин-2-іл	H	(A); 110 °C
189	B1	Br	OCH ₃	1,4-піридин-2-іл	H	(B); 145 °C
195	B15	Br	OCH ₃	3,4-дифлюорофеніл	H	(A); 250 °C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-дифлюорофеніл	H	(B); 184 °C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 214 °C
202	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 246 °C

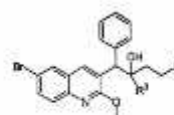
Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Стереохімія та точки плавлення
203	B9		OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(A); 225 °C
204	B9		OCH ₃	3-флюорофеніл	H	(B); 216 °C
205	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	F	(A); 213 °C
206	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	F	(B); 213 °C
207	B15	F	OCH ₃	3,5-дифлюорофеніл	H	(A); 232 °C
208	B15	F	OCH ₃	3,5-дифлюорофеніл	H	(B); 188 °C
212	B7		OCH ₃	1-нафтил	H	(B); 226 °C



Таблиця 2



Сп. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Фіз. дані (температура плавлення) та стереохімія
18	B1	Br	OCH ₃	феніл	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	етандіол (2:3); (A); 236 °C
19	B1	Br	OCH ₃	феніл	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	етандіол (2:3); (B); 150 °C
44	B4	Br	OCH ₃	феніл	H	H	(A); 190 °C
9	B4	Br	OCH ₃	феніл	H	H	(B); 204 °C
141	B7	Br	OCH ₃	2-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 188 °C
142	B7	Br	OCH ₃	2-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 202 °C
250	B12	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	бензил	маслинста різна
147	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 168 °C
148	B7	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 212 °C
56	B13	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	H	(A); 204 °C
214	B13	Br	OCH ₃	1-нафтил	CH ₃	H	(B); 225 °C

Таблиця 3:

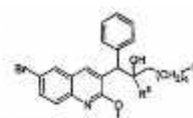


Сп. №	Пр. №	R ¹	L	Стереохімія та точки плавлення
47	B1	феніл	1-піперидиніл	(A); 190 °C
48	B1	феніл	1-піперидиніл	(B); 210 °C
128	B1	2-нафтил	1-піперидиніл	(A); 254 °C
129	B1	2-нафтил	1-піперидиніл	(B); 212 °C
49	B1	феніл	1-індазоліл	(A); 216 °C
50	B1	феніл	1-індазоліл	(B); 230 °C
51	B1	феніл	1-(4-метил)піперидиніл	(A); 150 °C
52	B1	феніл	1-(4-метил)піперидиніл	(B); 230 °C
53	B1	феніл	1-(1,2,4-триазоліл)	(A); 180 °C
54	B1	феніл	1-(1,2,4-триазоліл)	(B); 142 °C
55	B1	феніл	гіоморфеніл	(A); маслинста різна
57	B5	феніл		(A); 244 °C
10	B5	феніл		(B); 198 °C

Сп. №	Пр. №	R ¹	L	Стереохімія та точка плавлення
58	B6	феніл		(A); 208 °C
11	B6	феніл		(B); 208 °C
99	B11	1-нафтил		(A1); 218 °C
100	B6	1-нафтил		(A2); 218 °C
101	B6	1-нафтил		(B); 175 °C
102	B5	1-нафтил		(A2); 210 °C
103	B5	1-нафтил		(B); >250 °C
121	B5	1-нафтил		(A1); 210 °C
123	B1	феніл	морфолініл	(A); 226 °C
124	B1	феніл	морфолініл	(B); 210 °C
136	B7	2-нафтил	4-метилпіразиніл	(A); 118 °C
137	B7	2-нафтил	4-метилпіразиніл	(B); 232 °C
139	B7	2-нафтил	морфолініл	(A); 258 °C
140	B7	2-нафтил	морфолініл	(B); 214 °C

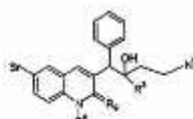
Сп. №	Пр. №	R ¹	L	Стереохімія та точка плавлення
144	B7	2-нафтил	піролідиніл	(A); 238 °C
145	B7	1-нафтил	1-піперидиніл	(A); 212 °C
146	B7	1-нафтил	1-піперидиніл	(B); 220 °C
149	B7	1-нафтил	4-метилпіразиніл	(B); 232 °C
151	B7	3-бром-1-нафтил	4-метилпіразиніл	(A); 178 °C
152	B7	3-бром-1-нафтил	4-метилпіразиніл	(B); 226 °C
153	B7	6-бром-2-нафтил	4-метилпіразиніл	(A); 208 °C
154	B7	6-бром-2-нафтил	4-метилпіразиніл	(B); 254 °C
155	B7	6-бром-2-нафтил	1-піперидиніл	(A); 224 °C
156	B7	1-нафтил	4-метилпіразиніл	(A); 200 °C
157	B7	6-бром-2-нафтил	1-піролідиніл	(B); 220 °C
158	B7	1-нафтил	морфолініл	(B); 272 °C
166	B7	6-бром-2-нафтил	1-піперидиніл	(B); 218 °C
170	B7	2-нафтил	1-піролідиніл	(A); 238 °C
171	B7	2-нафтил	1-піролідиніл	(B); 218 °C
172	B7	1-нафтил	1,2,4-імідазол-1-іл	/142 °C
173	B7	1-нафтил	1,2-імідазол-1-іл	(A); 222 °C
177	B7	6-бром-2-нафтил	морфолініл	(A); 242 °C
178	B7	6-бром-2-нафтил	морфолініл	(B); 246 °C
187	B7	1-нафтил	1,2-імідазол-1-іл	(B); 236 °C
200	B7	2-нафтил		(A); 254 °C
209	B7	2-нафтил		(B); 198 °C

Таблиця 4



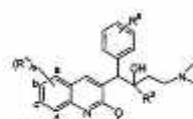
Сп. №	Пр. №	R ¹	q	L	Стереохімія та точка плавлення
61	B1	феніл	0	N(CH ₃) ₂	(A); 220 °C
62	B1	феніл	0	N(CH ₃) ₂	(B); 194 °C
63	B1	феніл	2	N(CH ₃) ₂	(A); 150 °C
64	B1	феніл	2	N(CH ₃) ₂	(B); 220 °C
125	B7	2-нафтил	2	N(CH ₃) ₂	(A); 229 °C
126	B7	2-нафтил	2	N(CH ₃) ₂	(B); 214 °C
65	B1	феніл	3	N(CH ₃) ₂	(A); 130 °C
66	B1	феніл	3	N(CH ₃) ₂	(B); 170 °C
132	B7	2-нафтил	2	піролідиніл	(A); 227 °C
133	B7	2-нафтил	2	піролідиніл	(B); 222 °C
161	B7	2-нафтил	2	морфолініл	(B); 234 °C
185	B7	1-нафтил	2	N(CH ₃) ₂	(A); 187 °C
190	B7	2-нафтил	3	N(CH ₃) ₂	(A); 170 °C
191	B7	2-нафтил	3	N(CH ₃) ₂	(B); 145 °C
192	B7	2-нафтил	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90 °C
193	B7	2-нафтил	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202 °C
194	B7	1-нафтил	2	піролідиніл	(B); 206 °C
197	B7	1-нафтил	3	N(CH ₃) ₂	(A); 160 °C
198	B7	2-нафтил	2	морфолініл	(A); 215 °C
199	B7	1-нафтил	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 185 °C
210	B7	1-нафтил	2	морфолініл	(B); 222 °C
211	B7	1-нафтил	2	морфолініл	(A); 184 °C

Таблиця 5




Сп. №	Пр. №	R ²	R ³	R ⁴	Стереохімія та точка плавлення
104	B1	феніл	-CH=CH-N ⁺		(A); 170 °C
105	B1	феніл	-CH=CH-N ⁺		(B); 150 °C
106	B1	феніл	CH ₃	=O	(A); 224 °C
107	B1	феніл	CH ₃	=O	(B); 180 °C
138	B7	1-нафтил	H	=O	(A); >260 °C

Таблиця 6



Сп. №	Пр. №	R ¹				R ²	R ³	Стереохімія та точка плавлення
215	B9	H	Br	CH ₃	H	3-флюорофеніл	H	(A); 197 °C
216	B9	H	Br	CH ₃	H	3-флюорофеніл	H	(B); 158 °C
217	B7	H	H	Br	H	1-нафтил	H	(A); 212 °C
218	B7	H	H	Br	H	1-нафтил	H	(B); 172 °C
219	B9	H	Br	H	CH ₃	3-флюорофеніл	H	(A); 220 °C
220	B9	H	Br	H	CH ₃	3-флюорофеніл	H	(B); 179 °C
221	B7	Br	H	H	H	1-нафтил	H	(A); 170 °C
224	B7	Br	H	H	H	1-нафтил	H	/205 °C
222	B7	H	Br	H	H	1-нафтил		(A); 155 °C

Сп. №	Гр. №	R ¹				R ²	R ³	Стереохімія та точки плавлення
		a	b	c	d			
223	B7	H	Br	H	H	1-нафтил		(H); 205 °C
225	B7	H	Br	CH ₃	H	1-нафтил	H	(A); 238 °C
226	B7	H	Br	CH ₃	H	1-нафтил	H	(D); 208 °C
227	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-дифлюорфеніл	H	(A); 195 °C
228	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-дифлюорфеніл	H	(B); 218 °C
229	B7	H	CH ₃	CH ₃	H	1-нафтил	H	(A); 238 °C

С. Фармакологічні приклади

С.1. In vitro спосіб тестування сполук проти *M.tuberculosis*

Плоскодонні стерильні 96-лункові пластикові мікротитрувальні планшети заповнюють 100мкл бульйонного живильного середовища Мідлбрука (Middlebrook) (1×). Після цього додають до ряду парних лунок у колонці 2 маточні розчини (10× кінцева досліджувана концентрація) сполук в об'ємі 25мкл для оцінки їхнього впливу на бактеріальний ріст. Серійні п'ятикратні розведення роблять безпосередньо на мікротитрувальних планшетах у колонках з 2 до 11 за допомогою спеціальної роботизованої системи (Zymark Corp., Norpington, MA). Кінчики піпеток заміняють після кожних 3 розведень для уникнення похибок піпетування для сильно гідрофобних сполук. До кожного мікротитрувального планшета були включені необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) та без нього (колонка 12). Приблизно 5000КУО (колонієутворювальних одиниць) (CFU) *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV) на лунку в об'ємі 100мкл бульйонного живильного середовища Мідлбрука (їх) додають у ряди з А до Н, за винятком колонки 12. Такий саме об'єм бульйонного живильного середовища без інокуляту додають до колонки 12 у рядках з А до Н. Культури інкубують при 37°C протягом 7 днів у зволоженій атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). За один день до кінця інкубування, через 6 днів після інокуляції, додають до всіх лунок резазурин (1:5) в об'ємі 20мкл і планшети інкубують протягом ще 24 годин при 37°C. В день 7 бактеріальний ріст кількісно вимірюють методом флуориметрії.

Флуоресценцію зчитують за допомогою флуорометра з комп'ютерним керуванням (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) на довжині хвилі збудження 530нм та довжині хвилі емісії 590нм. Розраховують процент інгібування росту, забезпечуваний сполуками, стандартними методами і обчислюють мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC) (представлену як IC₉₀, виражену в мікрограмах/мл). Результати наведені в Таблиці 5.

С.2. In vitro спосіб тестування сполук на антибактеріальну активність проти штаму *M.smegmatis* ATCC607

Плоскодонні стерильні 96-лункові пластикові мікротитрувальні планшети заповнюють 180мкл стерильної деіонізованої води з добавкою 0,25% бичачого сироваткового альбуміну (BSA). Після цього додають до ряду парних лунок у колонці 2

маточні розчини (7,8× кінцева досліджувана концентрація) сполук в об'ємі 45мкл для оцінки їхнього впливу на бактеріальний ріст. Серійні п'ятикратні розведення (45мкл у 180мкл) роблять безпосередньо на мікротитрувальних планшетах у колонках з 2 до 11 за допомогою спеціальної роботизованої системи (Zymark Corp., Norpington, MA). Кінчики піпеток заміняють після кожних 3 розведень для зменшення похибок піпетування для сильно гідрофобних сполук. До кожного мікротитрувального планшета були включені необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) та без нього (колонка 12). Приблизно 250КУО на лунку бактеріального інокуляту в об'ємі 100мкл у 2,8× бульйонного живильного середовища Мюллера-Хінтона додають до рядів з А до Н, за винятком колонки 12. Такий саме об'єм бульйонного живильного середовища без інокуляту додають до колонки 12 в рядках з А до Н. Культури інкубують при 37°C протягом 48 годин у зволоженій атмосфері з 5% CO₂ (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). Наприкінці інкубування, через два дні після інокуляції, бактеріальний ріст кількісно вимірюють методом флуориметрії. Після цього додають аламар синій (Alamar Blue) (10×) до усіх лунок в об'ємі 20мкл і планшети інкубують протягом ще 2 годин при 50°C.

Флуоресценцію зчитують за допомогою флуорометра з комп'ютерним керуванням (Cytofluor, Biosearch) на довжині хвилі збудження 530нм та довжині хвилі емісії 590нм (коефіцієнт підсилення 30). Розраховують % інгібування росту, забезпечуваний сполуками, стандартними методами. Величини pIC₅₀ визначали як 50%-ну інгібуючу концентрацію бактеріального росту. Результати наведені в Таблиці 5.

Таблиця 5

Результати in vitro скринінгу сполук за винаходом по відношенню до *M.tuberculosis* (MIC) та *M.smegmatis* (pIC₅₀)

Сп. №	MIC	pIC ₅₀
118	0,01	9,1
174	0,06	6,8
12	0,07	8,7
115	0,07	8,6
69	0,13	8,5
71	0,14	8,5
113	0,27	8,6
5	0,33	7,8
32	0,33	7,4
109	0,33	8,2
16	0,34	6,8
37	0,34	7,9
67	0,34	8,6
110	0,34	8,5
164	0,36	7,9
183	0,36	8,3
208	0,38	7,9
98	0,51	7,9
216	0,85	8,0

26	1,00	7,2
22	1,11	7,2
203	1,15	8,0
28	1,41	7,3
30	1,46	7,8
179	1,48	7,0
135	1,50	7,4
91	1,51	7,5
188	1,60	7,2
24	1,62	7,2
63	1,64	6,7
65	1,69	5,7
66	1,69	4,7
17	1,71	6,5
111	1,71	6,4
117	1,71	6,7
196	1,71	6,6
75	1,74	7,9
76	1,74	5,9
45	1,76	8,0
46	1,76	6,4
227	1,76	7,5
94	1,77	7,9
225	1,80	6,6
35	1,82	6,8
190	1,85	6,5
191	1,85	6,5
80	2,11	7,1
102	2,21	6,5
121	2,21	5,9
165	2,26	6,6
79	2,43	7,2
15	2,78	6,5
72	3,59	6,9
180	3,73	6,6
82	3,90	7,1
205	4,56	7,2
36	5,40	6,4
103	5,54	5,9
192	5,98	6,5
44	6,01	5,9
64	6,54	5,8
19	6,72	6,5
195	6,82	6,5
52	7,06	6,4
172	7,30	5,7
31	7,31	5,8
134	7,52	6,5
92	7,55	6,5
83	7,78	5,8
62	7,79	5,9
27	7,97	5,9
6	8,23	5,8
33	8,27	6,0
38	8,30	7,9
39	8,30	6,1
181	8,30	6,9
182	8,30	6,3
41	8,51	5,9
215	8,52	6,2
220	8,52	5,3

116	8,58	6,6
138	8,58	6,6
47	8,65	6,5
48	8,65	5,8
84	8,76	7,0
85	8,76	5,9
23	8,79	6,4
14	8,80	6,8
218	8,80	6,6
228	8,80	5,1
77	8,93	7,2
141	9,03	7,3
142	9,03	6,2
226	9,03	5,5
99	9,06	7,9
101	9,06	5,8
212	9,08	6,0
206	9,09	6,5
204	9,14	5,4
197	9,25	6,6
162	9,28	7,0
193	9,47	5,6
176	9,50	6,8
156	9,68	5,3
201	9,77	5,7
175	10,19	6,5
119	10,20	7,8
10	10,26	5,6
18	10,60	6,7
152	10,93	5,8
147	11,36	7,4
151	13,76	5,0
86	16,02	6,9
21	16,17	5,4
58	16,49	6,8
136	16,81	6,2
95	16,87	6,9
125	18,01	4,4
97	20,17	5,9
25	20,36	5,2
96	21,24	6,2
40	21,38	4,7
73	23,49	8,0
8	23,83	5,7
127	25,26	6,9
189	25,43	5,5
57	25,77	5,4
222	30,35	8,0
93	35,31	4,8
9	37,92	4,5
61	39,04	4,5
229	40,09	7,1
87	40,23	5,0
120	40,60	5,9
20	40,63	5,9
11	41,42	4,6
81	42,14	5,4
137	42,23	4,6
219	42,69	5,8
56	43,01	7,2
114	43,01	5,9

167	43,01	5,5
13	44,13	6,7
107	44,13	5,8
217	44,13	6,9
221	44,13	6,5
224	44,13	4,9
42	44,34	6,3
43	44,34	4,4
131	44,45	6,9
29	44,46	5,9
78	44,76	5,8
55	44,77	5,1
88	45,40	6,8
100	45,40	7,1
34	45,66	5,1
170	46,19	5,6
171	46,19	4,3
163	46,51	5,9
129	47,31	4,7
132	47,31	4,4
194	47,31	4,9
199	47,47	6,5
7	47,54	4,6
207	48,05	5,2
149	48,50	5,1
202	48,98	4,8
130	50,32	5,3
143	50,39	6,9
70	52,35	5,8
144	52,46	7,0
157	52,46	5,6
49	52,85	5,4
50	52,85	5,0
53	52,94	5,1
54	52,94	4,1
112	54,15	5,5
123	54,75	4,2
124	54,75	5,3
153	54,77	5,3
106	55,55	6,2
126	56,96	5,2
148	56,96	4,9
186	56,96	4,5
173	57,85	4,7
187	57,85	4,0
122	58,16	4,8
74	59,00	6,5
89	59,06	6,4
90	59,06	5,3
128	59,56	4,0
133	59,56	5,1
145	59,56	5,3
146	59,56	4,8
139	59,76	4,1
140	59,76	5,8
158	59,76	5,3
223	60,56	5,7
161	61,16	4,0
198	61,16	4,3
210	61,16	6,1
211	61,16	4,1

150	63,44	5,7
155	67,45	4,9
166	67,45	4,1
200	67,47	4,9
209	67,47	4,0
177	67,65	4,0
178	67,65	4,5
154	68,95	4,9
1	не визначено	7,3
2	не визначено	6,8
3	не визначено	6,7
4	не визначено	5,7
51	не визначено	5,8
59	не визначено	5,1
60	не визначено	5,6
68	не визначено	6,4
104	не визначено	6,6
105	не визначено	6,0
108	не визначено	7,0